

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05301・20K20322

研究課題名（和文）医療人工知能におけるブラックボックスの解明

研究課題名（英文）Unveiling the Black Box of Medical Artificial Intelligence

研究代表者

山本 陽一郎（Yamamoto, Yoichiro）

国立研究開発法人理化学研究所・革新知能統合研究センター・チームリーダー

研究者番号：00573247

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：安全かつ高精度な人工知能（Artificial intelligence: AI）の医療応用を目指し、現代AIの特徴であるディープラーニングによる医療データ分類時におけるブラックボックス問題に挑戦した。AIシステムの説明可能性の向上および新規AI手法の開発に成功すると共に、AIによる分類結果の根拠の医学的解析を通して、医療におけるディープラーニング使用時の医学的な理解を促進することができた。さらに臨床データ等と組み合わせるマルチモーダル化につなげることで、その精度および説明能力の向上に成功した。今後さらに幅広い疾患に応用することで、同分野の発展に貢献していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

・広範囲画像解析技術を用いた説明可能な特徴の自動獲得：複数のディープラーニングを組み合わせた機械学習システムを細胞画像に対して適用し、組織型毎に分類された情報を自動抽出することに成功した。広大な画像から人間が理解できる情報を引き出すことで新たな知識の獲得につながる可能性を示した。  
・MRI上のがんに対するAIと医師の着眼点の違いを解析：AIは人間と異なった視点で一部のMRI画像を分類しており、病理所見を反映した複合的な認識がAIの分類精度向上に役立っていることが示唆された。  
・マルチモーダル化への発展：臨床データ等を組み合わせたマルチモーダルAIシステムにより精度と説明能力の向上に成功した。

研究成果の概要（英文）：We challenged the black box problem in medical data classification by deep learning, which is a characteristic of modern AI, aiming at safe and accurate application of artificial intelligence (AI) to medical care. Through the analysis of AI-based classification results, we were able to promote the understanding of deep learning analysis in medicine. Furthermore, we have succeeded in improving the accuracy and explainability of the classification system by combining it with clinical data and other multimodal methods. We plan to contribute to the development of this field by applying this technology to a wider range of diseases in the future.

研究分野：医療AI

キーワード：医療人工知能 機械学習 ブラックボックス 説明可能性 統合解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

医療における選択肢が多岐にわたり複雑化すると共に、その医療費はこれまでとは比較にならないほど莫大となっており、超高齢社会に突入している本邦としては、真に実用可能な医療人工知能 (Artificial intelligence: AI) の開発が急務となっている。一方で、現代 AI の特徴であるディープラーニングには「ブラックボックス」が存在する。例えば、医用画像解析にて使用されることが多い畳み込みニューラルネットワーク (CNN) では、特徴量をフィルターという形で機械が自動設定するため、患者および医療従事者にとって理解不可能なものとなる。判別に重要な領域を計算する手法も開発されているが、その精度は臨床的なレベルまで達しているとは言えない状況である。つまり、人工知能が明らかに誤りと思える判定をした場合にも、その原因の解析が困難になることを意味している。これは医療分野への応用を考える上で重要な課題である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、AI の真の医療応用を進めていくために必須な、現代 AI の特徴であるディープラーニングが有する「説明不可能性のブラックボックス」に挑戦することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 広範囲画像解析技術を用いた説明可能な特徴の自動獲得

腫瘍性疾患において、複数のディープラーニング (オートエンコーダー) と非階層型クラスタリングを用いることで、広大な細胞画像から人間が理解できる情報を自動で取得する AI 技術を開発した。その際、比較的細胞像が判別しやすい血液系腫瘍を元に基礎となる機械学習アルゴリズムを作成した後、より応用範囲を広げるために固形癌への応用を行った。これまでは医師が教えた診断を AI が学習する「教師あり学習」と呼ばれる手法が医療分野では主に使用されてきたが、教師以上の分類はできないという限界があった。そこで、本研究では医師の診断を必要としない「教師なし学習」により獲得した特徴を、人が理解できるように変換し、再発期間のみを用いた最適な重み付けを行った。まず白血球細胞を対象としてアルゴリズムの検証と中間層に対する生物学的な解析を行った。その後、この開発した技術を医師の診断情報が付いていない 100 億画素を超える全包埋・全割した前立腺の病理画像 (パッチに換算すると合計約 11 億枚に相当) に対して適用することで病理画像の特徴を検出した。

次に、AI が検出したがんおよびがん周囲の組織の特徴が再発予測に役立つかを確認するため、日本医科大学病院の 20 年間分の 13,188 枚の前立腺の病理画像 (パッチに換算すると約 860 億枚に相当) を用いて、がんの予後予測の検証を行った。解析には、理研 AIP センターのスーパーコンピューター RAIDEN 及び GPU ワークステーションによる並列解析を用い、効率的なパラメータ推定を行った。さらに、日本医科大学病院の症例だけを用いて学習させた結果が、聖マリアンナ医科大学病院と愛知医科大学病院の 2,276 枚の前立腺の病理画像 (パッチに換算すると約 100 億枚に相当) においても利用できるかどうかを調べた。その後、AI が見つけた特徴と病理医の診断を組み合わせる再発予測を行った。さらにこれらの判定根拠となる領域について生物学的な検討を行った。

#### (2) MRI 画像上のがんに対する AI と医師の着眼点の違いを解析

307 枚の前立腺 MRI 画像を用いて前立腺のがん分類を行う機械学習モデルを構築した。次に、病理標本において臓器全体の観察が可能である前立腺の特徴を利用して、MRI 画像と 3D 再構築した病理画像データを結びつけた。その後、連結した画像に対してディープラーニングの分類根拠を可視化する Grad-CAM を適用し、MRI 画像のがん分類時において AI が重要視した領域と、人間の医師 (放射線科医と病理医) の注目する部位がどの程度合致しているかを解析した。また同部位について生物学的な検討を行った。

#### (3) エコーで細胞レベルの悪性度の高いがんを判別

無侵襲的で、簡便かつ安全であるエコー検査から、顕微鏡を用いて観察される「病学的な悪性度」を推定するため、エコー画像、血液データを組み合わせたマルチモーダル AI を構築した。772 人の患者を対象としてディープラーニング等を組み合わせさせた解析を行い、高悪性度前立腺がんの判別精度 (AUC: Area Under the Curve) を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 広範囲画像解析技術を用いた説明可能な特徴の自動獲得

複数のディープラーニングと非階層型クラスタリングを組み合わせた機械学習システムを全包埋・全割した前立腺の病理画像に対して適用したところ、病理画像と予後情報のみから、組織型毎に分類されたがんの情報を自動抽出させることに成功した。この分類には、現在世界中で使用されているがん分類 (グリソンスコア) が含まれており、さらに、これまで専門家も気づいていなかった「がん領域以外の間質の変化」も、がんの再発の診断精度を上げる特徴として読み取られていた。これらの病学的特徴をまとめ、論文の中で AI が作成した初めての病理画像アトラスとして掲載した。次に、これらのがんの特徴が再発予測に役立つかを確認するため、日本医科大学病院の 20 年間分の 13,188 枚の前立腺の病理画像を用いて、がんの予後予測の検証を行った。その結果、現在世界中で使用されている前立腺がんの診断基準 (AUC = 0.744) よりも高い精度 (AUC = 0.820) で再発予測ができることが分った。さらに、ドメインシフトへの頑健性

を確認するために、日本医科大学病院の症例だけを用いて学習させた結果が、聖マリアンナ医科大学病院と愛知医科大学病院においても利用できるかどうかを調べたところ、日本医科大学における予測精度とほぼ同等の再発予測ができることが分かった (AUC = 0.845)。これは、病院や大学といった施設や地域を越えて、一般化された情報を学習したことを示している。

最後に、これらの特徴と病理医の診断を組み合わせることで再発予測をしたところ、それぞれが単独で予測するよりも、さらに予測精度を上げることが (施設内検証: AUC = 0.842、多施設による検証: AUC = 0.889) がわかった。この結果は、AI と人間は病理画像の解析に対して得意とする点があり、お互いに補い合うことで精度を上げることができることを示している。

医療において AI を安心して使用するためには、医師が理解可能な根拠を示すことができる技術が不可欠である。さらに、情報量に富んだ画像から、人間が理解できる情報を引き出すことで、既存の基準を超えた新たな知識の獲得が可能になることがわかった。本研究成果は、手術後の高精度ながん再発予測法として、個々に合った治療選択に貢献するとともに、画像から新たな知識を獲得するための自動解析手法として役立つ。さらに、ブラックボックスといわれている AI の解析根拠をひも解く一歩として、医療において安心して使用できる AI の実現に貢献すると期待される。(本研究は、Nature Communications 誌で 2019 年に最も多く読まれた Top 50 Physics Articles において第 5 位に選ばれた)。

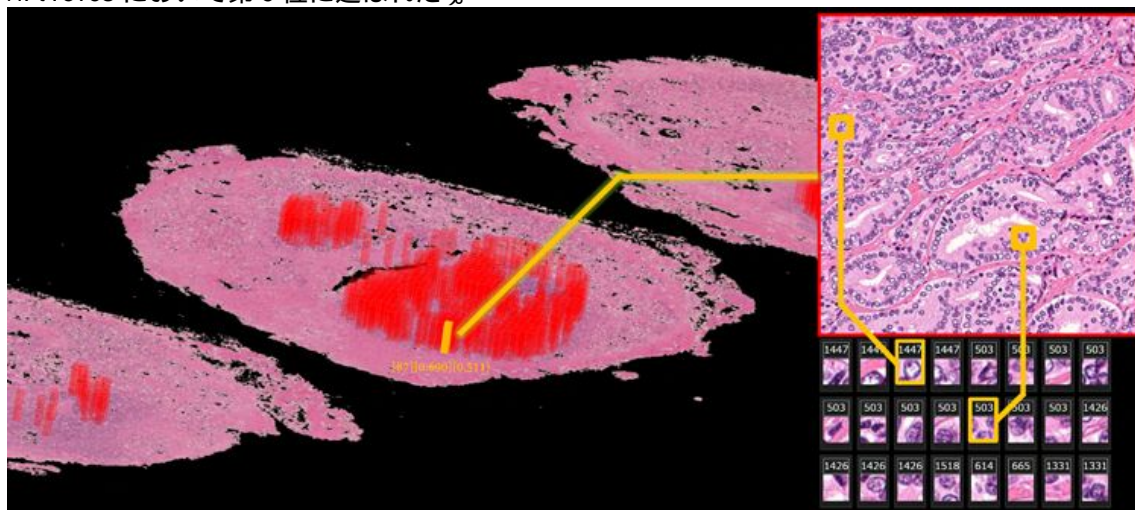


図 1. 前立腺病理標本の連続切片に対する 3D 病理画像

・3D 病理画像上の黄色の領域に対応するがんの特徴が弱拡大画像 (右上) と強拡大画像 (右下) として提示されている。

### (2) MRI 画像上のがんに対する AI と医師の着眼点の違いを解析

AI が高い分類精度を示した時においても (AUC = 0.90、95%信頼区間: 0.87 - 0.94) Grad-CAM が重要視した領域と医師が注目したがん領域との合致率 (放射線科医: 70.5%、病理医: 72.1%) は、必ずしも高くないことがわかった。そこで、AI が重要視した領域を詳細に検討したところ、AI は人間と異なった視点で一部の MRI 画像を分類しており、病理学的所見を反映した微小画像の複合的な認識が、AI の分類精度向上に役立っている可能性が示唆された。

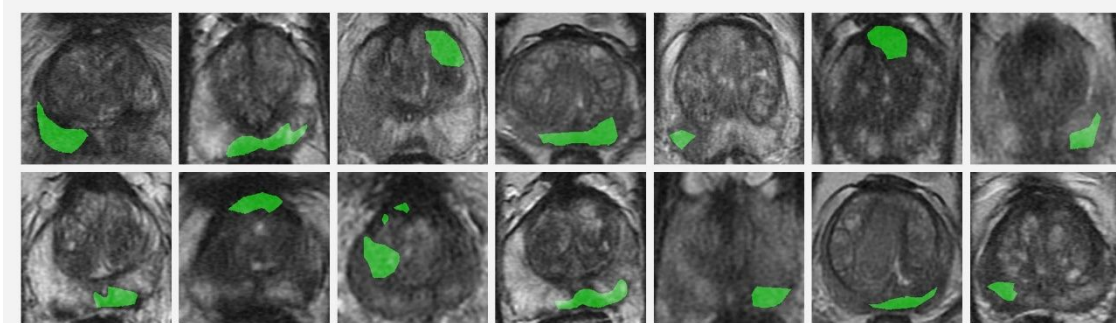


図 2. AI と医師との着眼点が合致した部位

### (3) エコーで細胞レベルの悪性度の高いがんを判別

自動抽出されたエコー画像を用いて、高悪性度がんの判別を行ったところ、AUC は 0.816 [95% CI 0.725-0.908] だった。また、血中 PSA 等のデータを加えて解析することで、判別精度をさらに上げることができた (0.835 [95% CI 0.753-0.916])。これは年齢と従来のゴールドスタンダードである PSA 検査のみを用いて解析した場合 (AUC=0.691) と比べ、有意に高い結果だった (p=0.007)。さらに、エコーにおける代表的な高悪性度がんの画像を抽出した。本研究は、高悪性度前立腺がんの早期発見を通して患者の負担を軽減するとともに、超音波画像の新たな可能性を開拓し、医療のさらなる発展に貢献すると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Akatsuka Jun, Numata Yasushi, Morikawa Hiromu, Sekine Tetsuro, Kayama Shigenori, Mikami Hikaru, Yanagi Masato, Endo Yuki, Takeda Hayato, Toyama Yuka, Yamaguchi Ruri, Kimura Go, Kondo Yukihiro, Yamamoto Yoichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 A data-driven ultrasound approach discriminates pathological high grade prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-04951-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Egevad Lars, Delahunt Brett, Samaratunga Hemamali, Tsuzuki Toyonori, Yamamoto Yoichiro, Yaxley John, Ruusuvaori Pekka, Kartasalo Kimmo, Eklund Martin	4. 巻 53
2. 論文標題 The emerging role of artificial intelligence in the reporting of prostate pathology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology	6. 最初と最後の頁 565 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pathol.2021.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 山本陽一朗	4. 巻 274
2. 論文標題 病理画像に秘められた可能性の探求 AIによる知識の拡張	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 759-764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jun Akatsuka, Yoichiro Yamamoto, Tetsuro Sekine, Yasushi Numata, Hiromu Morikawa, Kotaro Tsutsumi, Masato Yanagi, Yuki Endo, Hayato Takeda, Tatsuro Hayashi, Masao Ueki, Gen Tamiya, Ichiro Maeda, Manabu Fukumoto, Akira Shimizu, Toyonori Tsuzuki, Go Kimura and Yukihiro Kondo	4. 巻 9(11)
2. 論文標題 Illuminating clues of cancer buried in prostate MR image: deep learning and expert approaches	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9110673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoichiro Yamamoto, Toyonori Tsuzuki, Jun Akatsuka, Masao Ueki, Hiromu Morikawa, Yasushi Numata, Taishi Takahara, Takuji Tsuyuki, Kotaro Tsutsumi, Ryuto Nakazawa, Akira Shimizu, Ichiro Maeda, Shinichi Tsuchiya, Hiroyuki Kanno, Yukihiro Kondo, Manabu Fukumoto, Gen Tamiya, Naonori Ueda and Go Kimura	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13647-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山本陽一朗	4. 巻 36
2. 論文標題 病理学における人工知能	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 診断病理	6. 最初と最後の頁 73-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本陽一朗	4. 巻 37
2. 論文標題 病理学と人工知能 ~ 信頼されるAI技術へ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2690-2695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本陽一朗	4. 巻 74
2. 論文標題 病理画像のAI解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 最新医学	6. 最初と最後の頁 99-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本陽一朗	4. 巻 36
2. 論文標題 人工知能の医療応用 ~How to Apply	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 915-919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 発見的な機械学習によるがん研究と予後予測
3. 学会等名 第3回日本メディカルAI学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 知識を紡ぐ医療 AI 技術
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 医療AIの導入と活用のポイント
3. 学会等名 第80 回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 泌尿器腫瘍とAI
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会第7回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 医療におけるAI～知っておきたいコトと今後の展望
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 細胞のカタチ～人とAIのアプローチ～
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会秋期大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 がん医療におけるAIの新たな可能性
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AIと予後予測、そして知識獲得
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 医療におけるAIの新たな可能性
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会総会春季大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 医療AIの新たな可能性の探求
3. 学会等名 愛媛大学プロテオサイエンスセンターPROSセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AIから見た、がん細胞～細胞画像に秘められた可能性の探求
3. 学会等名 第16回日本乳癌学会関東地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AIと細胞～細胞画像に秘められた可能性の探求
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会秋期大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AIから見た、がん細胞～細胞画像に秘められた可能性の探求
3. 学会等名 第4回 がん研細胞検査士養成所教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoichiro Yamamoto
2. 発表標題 How is AI recognizing cells? The uncharted values of cellular images
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AI技術の基礎から現在と病理AIの最前線
3. 学会等名 第18回日本デジタルパソロジー研究会浜松総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 人工知能と医療～AIからみた細胞像～
3. 学会等名 第28 回日本交通医学工学研究会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 人工知能と医療～AIからみた細胞像
3. 学会等名 愛知医科大学大学院医学研究科第1回ファカルティ・ディベロップメント（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 病理学におけるAI技術
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 医療とAI ～現状と展望～
3. 学会等名 第132回中部日本整形外科災害外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AIの医療応用への取り組み～現状と展望～
3. 学会等名 第26回JBICバイオ関連基盤技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AI技術の医療応用～新規バイオマーカー探索へ向けて
3. 学会等名 第38回日本分子腫瘍マーカー研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 人工知能と医療～現状と展望～
3. 学会等名 日本毒性病理学会主催教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 AIの病理学分野への応用：現状と展望
3. 学会等名 第64回日本病理学会秋期特別総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本陽一朗
2. 発表標題 人工知能と医療～AIからみた細胞像
3. 学会等名 第1回日本メディカルAI学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本陽一朗（青笹克之ら監修）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 病理学と機械学習、解明病理学第4版	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 分類装置、分類方法、プログラム、ならびに、情報記録媒体	発明者 山本陽一朗	権利者 国立研究開発法人理化学研究所
産業財産権の種類、番号 特許、6945253	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 変換装置、変換方法、プログラム、ならびに、情報記録媒体	発明者 山本陽一朗	権利者 国立研究開発法人理化学研究所
産業財産権の種類、番号 特許、6856950	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	東條 有伸  (Tojo Arinobu)  (00211681)	東京大学・医科学研究所・教授    (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田宮 元 (Tamiya Gen)  (10317745)	国立研究開発法人理化学研究所・革新知能統合研究センター・チームリーダー  (82401)	
研究分担者	赤塚 純 (Akatsuka Jun)  (20637863)	日本医科大学・医学部・講師  (32666)	
研究分担者	岡田 康志 (Okada Yasushi)  (50272430)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー  (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関